Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. M. Kochmann

Einfluß des Morphins auf die Wirkung der Lokalanaesthetika

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Joachim Rödel
appr. Zahnarzt
Assistent am Zahnärztlichen Institut der Universität Halle
aus Erfurt

Halle (Saale) 1935

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. M. Kochmann

Einfluß des Morphins auf die Wirkung der Lokalanaesthetika

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Joachim Rödel
appr. Zahnarzt
Assistent am Zahnärztlichen Institut der Universität Halle
aus Erfurt

Halle (Saale) 1935

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Referent: Prof. Dr. Kochmann

Korreferent: Prof. Dr. Clausen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544723_0042

Um die Gefahren einer Vergiftung mit Kokain zu vermindern und seine Wirkungsstärke zu erhöhen, sind zwei verschiedene Wege eingeschlagen worden. Der eine besteht darin, daß das Kokain durch andere Lokalanaesthetica ersetzt wurde, unter denen das Novocain eine hervorragende Rolle spielt; der andere stellte es sich zur Aufgabe, durch Zusatz anderer Stoffe dasselbe Ziel zu erreichen. Bekanntermaßen hat der Zusatz des Adrenalins durch Braun[1]) in dieser Beziehung die größten Erfolge aufzuweisen. Andere in dieser Richtung liegende Bestrebungen gehen auf Gros[2]) zurück, der durch Zusatz von Natriumbikarbonat die anaesthetische Wirkung der lokalanaesthetischen Alkaloide erhöhen konnte. Doch hat sich diese Methode in der Praxis nicht durchzusetzen vermocht. Im Gegensatz dazu hat der Zusatz von Kaliumsalzen, der von Kochmann[3]) und seinen Mitarbeitern empfohlen worden ist, auch in die Praxis Eingang gefunden. In einer großen Anzahl von Arbeiten hat sich gezeigt, daß Kaliumionen im Verein mit Kokain, Novocain und verschiedenen anderen Lokalanaestheticis eine Potenzierung der Wirkung herbeiführten.

Von Kochmann[4]) war auch empfohlen worden, vor der Injektion der Lokalanaesthetica Morphin, bzw. Morphin-Skopolamin zur Unterstützung der örtlichen Betäubung anzuwenden. Eine experimentelle Begründung dieser Methode haben aber erst Amster[5]) mit seinen Schülern gegeben. Sie stellten an der Hornhaut des Meerschweinchenauges fest, daß die subkutane Einverleibung von Morphin die örtlich betäubende Wirkung des Kokains wesentlich erhöht. Die örtliche Betäubung hielt länger an, und die Konzentration des Kokains konnte bedeutend vermindert werden.

Da eine Erhöhung der lokalanaesthetischen Wirkung des Alkaloids auch noch mehrere Tage bestehen blieb, so nahm Amsler an, daß durch das Morphin in der Hornhaut des Meerschweinchenauges periphere Wirkungen ausgelöst werden, die auch bestehen blieben, wenn die allgemeine narkotische Wirkung des Morphins bei mehrmaliger Injektion in Gewöhnungsversuchen schwächer wurde. Amsler ist der Ansicht, daß das Morphin gewissermaßen latent lokalanaesthetische Wirkungen besitze, wobei er sich auf Versuche von Kochmann und Hurtz[6]) stützt, die zeigen konnten, daß die Opiumalkaloide tatsächlich lokalanaesthetische Fähigkeiten besitzen. Aller-

---

[1]) Braun, H., Zentralbl. f. Chirurgie, S. 1513, 1913.
[2]) Gros, O., Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 63, S. 80, 1913.
[3]) Kochmann, M., u. Zorn, ebenda Bd., S. 529, 1913.
[4]) Kochmann, M., Therapie d. Gegenwart, Mai 1903.
[5]) Amsler u. Stender, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 160, S. 195, 1931.
[6]) Kochmann, M., u. Hurtz, ebenda Bd. 96, S. 372, 1923.

dings sind die Konzentrationen, die am isolierten Froschnerven innerhalb von 24 Stunden örtlich betäubende Wirkung entfalten, wesentlich höher als die, welche bei subkutaner Injektion des Morphins im Tierkörper erreicht werden können. Amsler hat offenbar die Befunde Kochmanns zur Grundlage seiner Anschauungen gemacht, daß Kokain und Morphin bei unmittelbarer Einverleibung auf den Froschnerven einen potenzierenden Synergismus aufweise. Amsler zieht aus seinen Versuchen auf Grund dieser Anschauung verhältnismäßig weitgehende Schlüsse insofern, als er annimmt, daß die Angewöhnung an das Morphin sich zwar mit Leichtigkeit am Zentralnervensystem nachweisen lasse, daß die periphere Wirkung des Morphins aber sich kaum oder nur sehr schwer angewöhnen lasse. Die experimentellen Befunde und Schlußfolgerungen scheinen so bedeutungsvoll zu sein, daß ich auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. Kochmann eine Nachprüfung vornahm.

Die Versuche wurden an der Hornhaut des Kaninchenauges angestellt. Es wurden 3 Lokalanaesthetica, das Kokain, Novocain und Stovain für die Versuche herangezogen. Kokain, weil Amsler mit diesem Alkaloid gearbeitet hat, das Novocain, weil es verhältnismäßig geringe oberflächenanaesthetische Wirkungen ausübt und das Stovain, weil es sich anders verhält, als die weitaus meisten Anaesthetica; denn es besitzt eine größere lokalanaesthetische Wirkung auf die motorischen Nerven, während die anderen die sensiblen Nerven meistens stärker und in kleineren Konzentrationen zu lähmen vermögen, und weil es sich nicht mit Kaliumsulfat kombinieren läßt. Ein Kaliumsulfatzusatz zu einer Stovainlösung besitzt vielmehr abschwächende Wirkung, also einen gewissen Antagonismus.

Zunächst wurden die Grenzkonzentrationen bestimmt, die an der Hornhaut des Kaninchens gerade noch eine volle Anaesthesie herbeiführen; d. h. welche bei Reizung der Cornea den reflektorischen Lidschlag nicht mehr zustande kommen lassen. Die Reizung wurde nach der Regnier'schen[7]) Methode ausgeführt. Sie besteht bekanntermaßen darin, daß mit einem von Frey'schen Reizhaar in schnellen Aufeinanderfolgen, 4 mal in der Sekunde, die Hornhaut berührt wird. Die Vollanaesthesie ist erreicht, wenn 100 Reize in 25 Sekunden erfolglos geblieben sind. Es läßt sich diese Methode sehr gut nach einiger Uebung anwenden, wenn man nach dem Schlage des Metronoms (auf 60 eingestellt) gewissermaßen im $^4/_4$ Takt die Reize gleichmäßig einwirken läßt. Die Regnier'sche Methode hat außerdem den großen Vorzug, daß sie nicht nur Vollanaesthesie, sondern auch eine Veränderung der Sensibilität der Hornhaut zur Feststellung bringen kann. Im allgemeinen erscheint der Lidreflex nach 5—12 Einzelreizen. Muß die Zahl der Reize erhöht werden, so wird man auf eine Verminderung der Sensibilität schließen müssen, und es ist klar, daß, je größer die Anzahl der Reize ist, die den Lidreflex hervorrufen, umso geringer die Empfindlichkeit der Hornhaut geworden ist.

[7]) Regnier, J., Comptes rend. Acad. sci. Paris. Bd. 177, S. 558, 1923.

Die Lokalanaesthetica wurden mit Hilfe einer Seidel'schen Pipette in den Augenbindehautsack eingebracht, und zwar in jeder Minute ein Tropfen (des in 0,9 % Kochsalzlösung gelösten Anaestheticums). Im ganzen wurden 10 Tropfen eingeträufelt und nach dieser Zeit die Reizung vorgenommen. Diese Art der Anwendung der Lokalanaesthetica hat sich auch in früheren Versuchen (Nabe[8]), Wiewiorowski[9]) gut bewährt.

Bei den Versuchen zeigt es sich, daß die Grenzkonzentrationen des Kokains, Novocains und Stovains dieselben sind, wie sie schon vorher gefunden wurden (Kochmann und Nabe[10]). Sie lassen sich, ebenso wie die Dauer der Anaesthesie aus den folgenden Tabellen entnehmen.

Tabelle I.

Kokain.

Konzentration	Anzahl der Reize zu Anfang	Zunahme der Reize auf (Höchstzahl)	Zeitdauer der höchsten Reizzahl	Veränderung der Sensibilität in %
0,5 %	5	100	3'	100
0,25 %	5	40	nur kurze Zeit	36
0,1 %	6	30	„	25

Tabelle II.

Novocain.

Konzentration	Anzahl der Reize zu Anfang	Zunahme der Reize auf (Höchstzahl)	Zeitdauer der höchsten Reizzahl	Veränderung der Sensibilität in %
1 %	6	100	15'	100
0,75 %	4	86	nur kurze Zeit	85
0,5 %	11	38	„	30
0,25 %	13	22	„	10

Tabelle III.

Stovain.

Konzentration	Anzahl der Reize zu Anfang	Zunahme der Reize auf (Höchstzahl)	Zeitdauer der höchsten Zeizzahl	Veränderung der Sensibilität in %
0,5 %	5	100	4'	100
0,25 %	5	18	nur kurze Zeit	14

Des weiteren wurde festgestellt inwiefern die subkutane Injektion des Morphiums in verschiedenen Gaben die Sensibilität der Cornea zu verändern vermag. Als Morphingaben wurden gewählt: 10 mg, 7,5 mg, 5 mg/kg Tier. Ein Versuch (und zwar bei Injektion

[8]) Nabe, I., Inaugural-Dissertation Halle (Saale) 1932.

[9]) Wiewiorowski, W., Inaugural-Dissertation Halle (Saale) 1933.

[10]) Kochmann, M., u. Nabe, I., Zeitschr. f. Augenheilkunde, Bd. 79, 1933.

von 5 mg Morphin/kg Tier) sei ausführlich wiedergegeben. (S. Tabelle IV). Die anderen sind tabellarisch zusammengestellt (S. Tabelle V).

Tabelle IV.

Kaninchen Nr. 8, Gewicht 2000 g

Cornealreflex des rechten Auges

Zeit	Anzahl der Reize	Bemerkungen
4^{18}	5	
4^{23}	5	
4^{33}		Injektion 5 mg Morph. hydrochl./kg subkutan
4^{37}	5	
4^{48}	5	
4^{52}	5	
4^{55} *)	8	
5^{00}	10	
5^{05}	14	Veränderung der Sensibilität 10 %
5^{08}	11	
5^{14}	10	
5^{19}	9	
5^{25}	8	
5^{30}	8	
5^{46}	7	
5^{54}	7	
6^{05}	7	
6^{10}	5	

*) Von 4^{55} bis 6^{10} war das allgemeine Verhalten des Tieres träge, die Atmung verlangsamt, und es war stets passive Seitenlage zu erreichen.

Tabelle V.

Konzentration	Anzahl der Reize zu Anfang	Zunahme der Reize auf (Höchstzahl)	Zeitdauer der höchsten Reizzahl	Veränderung der Sensibilität in %
10 mg/kg	4	38	—	35
7,5 mg/kg	10	42	—	25
5 mg/kg	5	14	—	10

Es ergibt sich, daß ein Ausbleiben des Lidreflexes nicht vollkommen erzielt werden konnte, doch war eine Vermehrung der Reizzahl notwendig, um den Reflex herbeizuführen.

Es liegt zweifellos das Bedürfnis vor, die Veränderung der Hornhautempfindlichkeit zahlenmäßig auszudrücken. Wie schon oben hervorgehoben, kann man annehmen, daß die Empfindlichkeit der Hornhaut proportional mit der Anzahl der notwendigen Reize abnimmt, oder, was dasselbe ist, die Anaesthesie eintritt. Es wäre aber wohl falsch, einfach die Reizzahl bei einer prozentualen Berechnung zu verwenden, da ja die Anzahl der Reize beim normalen Tier in gewissen Grenzen schwankt. Wir stellten daher folgende Ueberlegung an: Wenn beispielsweise 9 Reize zur Auslösung des Hornhautreflexes beim normalen Tier notwendig sind, und die volle Anaesthesie vorhanden ist, wenn auch 100 Reize den Reflex nicht

hervorbringen können, so ist ein Zuwachs von 91 Reizen notwendig, die mit 100 % in Rechnung gestellt werden. Wenn nun weiter nach subkutaner Injektion von Morph. hydrochl. 41 Reize notwendig sind, so ist ein Zuwachs von 32 Reizen erforderlich gewesen. Es läßt sich jetzt die Proportion aufstellen:

$$\frac{91}{32} = \frac{100}{x}; \quad x = \frac{3200}{91} = 35$$

mit anderen Worten: Es ist eine Abnahme der Hornhautempfindlichkeit um 35 % eingetreten.

Allgemein formuliert, sind nach folgender Formel die Prozente auszurechnen:

$$\begin{aligned} a &= 0\,\% \\ (100 - a) &= 100\,\% \\ (b - a) &= ?\,\%\ (x) \end{aligned}$$

$$\frac{(100 - a)}{100} = \frac{(b - a)}{x}$$

$$x = \frac{(b - a) \cdot 100}{(100 - a)}$$

Es bedeuten:

x = Die gesuchte proportionale Reizzunahme, die durch das Anaestheticum bewirkt worden ist.

a = Die Anzahl der Reize, die bei normaler Cornea den Reflex auslöst.

b = Die höchste Anzahl der Reize, die bei Wirkung des Anaestheticums gefunden worden ist.

Bei den Kombinationsversuchen, bei denen Morphin subkutan, und das Lokalanaestheticum in den Augenbindehautsack eingebracht wurden, gingen wir in der Weise vor, daß die Instillation in die Augen 10 Minuten nach der Injektion begann, so daß 20 Minuten nach der Injektion das Lokalanaestheticum appliziert war. Vor allen Dingen wurde dabei festgestellt, ob sich bei Verwendung der lokalanaesthetischen Grenzkonzentrationen (Kokain 0,5 %, Novocain 1 % und Stovain 0,5 %) durch vorherige Darreichung des Morphins die Wirkung wesentlich verlängern lasse und weiter, ob sich die Konzentrationen, die eine Vollanaesthesie herbeiführen im Sinne einer Konzentrationserniedrigung ändern. Die Tabellen VI VIII geben über die Versuchsergebnisse Aufschluß.

Tabelle VI.

Kokain-Morphin-Kombination.

Kokainhydrochl.	Morphin 10 mg/kg	Morphin 7,5 mg/kg	Morphin 5 mg/kg
0,5 %	100 % 39'	100 % 28'	100 % 32'
0,25 %	100 % 23'	100 % 20'	100 % 12'
0,1 %	100 % 13'	100 % 10'	100 % 9'
0,075 %	100 % 12'	100 % 9'	65 %
0,05 %	100 % 9'	100 % 5'	38 %
0,025 %	100 % 3'	50 %	
0,01 %	45 %		

Tabelle VII.

Novocain-Morphin-Kombination.

Novocain hydrochl.	Morphin 10 mg/kg	Morphin 7,5 mg/kg	Morphin 5 mg/kg
1 %	100 % 141'	100 % 90'	100 % 22'
0,75 %	100 % 115'	100 % 70'	100 % 15'
0,5 %	100 % 81'	100 % 55'	28,7 %
0,25 %	100 % 63'	95,6 %	13,7 %
0,1 %	100 % 23'		8,3 %
0,05 %	77,5 %		

Tabelle VIII.

Stovain-Morphin-Kombination.

Stovain	Morphin 10 mg/kg	Morphin 7,5 mg/kg	Morphin 5 mg/kg
0,5 %	100 % 25'	100 % 17'	100 % 17'
0,25 %	100 % 12'	100 % 8'	100 % 6'
0,1 %	58 %	45 %	31 %
0,05 %		37 %	

Aus den Tabellen ersehen wir, daß die Dauer der Kokainanaesthesie um das 13fache erhöht worden ist. Beim Novocain ist die Dauer ebenfalls vergrößert, und zwar um etwa das 10fache. In absoluten Zahlen sind die Zeiten viel länger als beim Kokain, relativ zweifellos kürzer. Es ist fraglich, wie dieses Verhalten zu erklären ist. Am einfachsten würde es durch die Tatsache verständlich sein, daß 1 %iges Novocain die Grenzkonzentration überschritte, da in manchen Fällen schon eine 0,75 %ige Novocainlösung anaesthesierend gewirkt hat, während eine 0,5 %ige Kokainlösung gerade die geringste anaesthetische Verdünnung darstellt. Dafür spricht, daß bei einer 0,5 %igen Kokainlösung die Anaesthesie nur 3–4 Minuten, bei einer 1 %igen Novocainlösung aber 15 Minuten anhält. Die Anaesthesiedauer beim Stovain ist durch das Morphin etwa um das 6fache vergrößert.

Weiterhin zeigen die Versuche, daß sich die Grenzkonzentrationen der Lokalanaesthetica durch vorherige Morphininjektion vermindern lassen. Es zeigt sich, daß eine 20mal geringere Konzentration des Kokains (bestenfalls wieder 10 mg Morphin) und eine 10mal geringere Konzentration des Novocains noch Anaesthesie hervorruft. Beim Stovain kann die noch gerade anaesthesierende Konzentration nur auf die Hälfte erniedrigt werden.

Es geht also aus diesen Befunden hervor, daß die Wirkung des Morphins keineswegs gleichmäßig ist, sondern, daß die Wirkungsgröße von der Art des Anaestheticums abhängt. Schon das brachte uns auf den Gedanken, daß die lokalanaesthetische Wirkung nicht durch eine periphere Wirkung des Morphins herbeigeführt sein könne, da wohl sonst die Größe der Potenzierung in allen Fällen hätte gleichmäßig sein müssen. Amsler nahm an, wie einleitend bemerkt wurde, daß dem Morphin eine periphere Wirkung in lokalanaestheti-

schen Sinne zukomme, und er stützte diese Ansicht durch Beobachtungen, daß noch an den folgenden Tagen, wenn er wiederum Kokain instillierte, ohne noch einmal Morphin zu injizieren, die Potenzierung eingetreten war. Er hat aber seine Versuche nur mit Kokain angestellt und nicht mit anderen Lokalanaestheticis. Diese Lücke haben wir ausgefüllt, wobei uns der Gedanke leitete, es könnte der von Amsler festgestellte Wirkungserfolg nicht dem Morphin, sondern dem Kokain zuzuschreiben sein. Diese Gedanken drängten sich umso mehr auf, als durch die Untersuchung von Richet[11]) es wahrscheinlich gemacht war, daß der tierische Organismus durch Vorbehandlung kleiner Kokaingaben, gegen nachfolgende größere Kokaingaben empfindlicher geworden sei, daß also eine Art Anaphylaxie zum Vorschein komme. Zwar hatte Richet eine derartige Sensibilisierung nicht beim Meerschweinchen, wohl aber am Kaninchen beobachten können, aber bei der lokalen Wirkung des Kokains war es nicht unwahrscheinlich, daß auch in den Amsler'schen Versuchen die Kokainvorbehandlung einen sensibilisierenden Einfluß ausgeübt habe. Auf Grund dieser Ueberlegung haben wir die Tiere, die Morphin und das Lokalanaestheticum erhalten hatten, an den folgenden Tagen wiederum mit den gleichen Gaben des Anaestheticums behandelt bzw. auch höhere Konzentrationen angewendet, die aber beim unvorbehandelten Tiere noch keine Anaesthesie hervorrufen können. Was wir erwartet hatten trat ein. Nur beim Kokain war eine Wirkungsverstärkung zu beobachten. Bei Novocain und Stovain war ein solcher Einfluß nicht festzustellen. (S. Tabelle IX—XI.)

Tabelle IX.

Kokain	Morphin 7,5 mg/kg			Morphin 5 mg/kg		
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	1. Tag	2. Tag	3. Tag
0,25 %				100 % 12'	100 % 7'	100 % 10'
0,1 %				100 % 9'	100 % 4'	100 % 3'
0,075 %				65 %	100 % 1'	100 % 2'
0,05 %				38 %	85 %	78 %
0,025 %	50 %	70 % *)				

*) In den Tabellen IX—XI wurden am 2. und 3. Tage die gleichen Konzentrationen des Lokalanaestheticums wie am 1. Tage instilliert.

Tabelle X.

Novocain	Morphin 10 mg/kg			Morphin 5 mg/kg		
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	1. Tag	2. Tag	3. Tag
1 %	100 % 141'	100 % 16'		100 % 22'	100 % 6'	
0,75 %	100 % 115'	100 % 1'		100 % 15'	67 %	
0,5 %	100 % 81'	31 %				

[11]) Richet, Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Therapie, Bd. 18, S. 1, 1908.

Tabelle XI.

Stovain	Morphin 7,5 mg/kg			Morphin 5 mg/kg		
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	1. Tag	2. Tag	3. Tag
0,25 %	100 % 8'	18 %		100 % 6'	17 %	
0,1 %				31 %	8 %	

Um diese Frage noch weiter zu klären, haben wir mehrere Kaninchen ohne vorher Morphin zu injizieren Kokainlösungen verschiedener Konzentration in das Auge eingebracht. Am 2., 3. und 4. Tage haben wir stets eine 0,5 % Kokainlösung instilliert. (S. Tabelle XII.) Beim Stovain instillierten wir am 2. und 3. Tage die gleichen Konzentrationen wie am 1. Tage. (S. Tabelle XIII.)

Tabelle XII.

Kokain	0,5 % Kokain			
	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
0,5 %	100 % 3'	100 % 8'	100 % 5'	100 % 11'
0,25 %	36 %	100 % 10'	100 % 12'	100 % 20'
0,1 %	25 %	100 % 16'	100 % 26'	100 % 25'

Tabelle XIII.

Stovain	1. Tag	2. Tag	3. Tag
0,5 %	100 % 4'	100 % 6'	100 % 5'
0,25 %	14 %	15 %	12 %

Aus den Tabellen IX—XIII läßt sich entnehmen, daß tatsächlich eine Veränderung im Sinne einer Sensibilisierung für die nachfolgende Kokaininstillation vorhanden ist. Es handelt sich also mit anderen Worten nicht um eine Nachwirkung des Morphins, sondern um eine charakteristische Wirkung des Kokains, die bei Novocain und Stovain nicht anzutreffen ist.

Es erhebt sich nun weiter die Frage, wie der Einfluß des Morphins auf die Wirkungsverstärkung der örtlich betäubenden Mittel zu erklären ist. Daß sie nicht im Sinne von Amsler beantwortet werden kann, geht aus den eben gemachten Ausführungen hervor, und wir uns infolgedessen nach einer anderen Erklärung umsehen müssen.

Die Tatsache, daß die größte Wirkungsverstärkung durch Morphin beim Kokain, in geringerem Maße beim Novocain und nur sehr wenig beim Stovain anzutreffen ist, führt ungezwungen dazu, gewisse Eigenschaften dieser drei Anaesthetica damit in Zusammenhang zu bringen. Die Wirkung des Morphins muß natürlicherweise immer die gleiche sein, aber diese Wirkung des Morphins macht sich bei den drei Lokalanaestheticis verschieden geltend.

Wir wissen, daß das Kokain in Berührung mit den Geweben außerordentlich leicht zerstörbar ist, daß das Novocain zweifellos weniger vom Organismus angegriffen wird, und das Stovain wohl nur

einer geringen Zerstörung unterliegt. Es wäre also durchaus vorstellbar, daß das Morphin den Stoffwechsel im Tierkörper so beeinflußt, daß die zerstörenden Kräfte der Gewebe sich nicht mehr zu äußern vermögen. Ob da eine Einschränkung oxydierender Hormone in Frage kommt, oder eine hemmende Wirkung auf zerstörende Fermente, läßt sich ohne Versuche nicht entscheiden. Es soll auch diese Frage experimentell in Angriff genommen werden. In ersterem Falle könnte man an das Thyroxin denken. Hildebrandt[12]) hat allerdings bei chronischer Darreichung des Morphins eine Schädigung der Hormonproduktion der Schilddrüse nachweisen können. Ob sie bei einmaliger Injektion eintritt, müßte noch erforscht werden, ist aber sicher nicht ohne weiteres auszuschließen. Im anderen Falle wäre die Wirkung des Morphins ähnlich zu erklären, wie der Einfluß des Physostigmins auf die Esterase, die das Acetylcholin unwirksam zu machen imstande ist. Wie auch die Verhältnisse liegen mögen, wir sind durch unsere Ergebnisse gezwungen, einen peripheren Einfluß des Morphins auf die Cornea auszuschließen, und eine andere aber allgemeine Wirkung des Alkaloides anzunehmen, die sich bei den verschiedenen Lokalanaestheticis nach deren Eigenschaften verschieden auswirkt.

Nachtrag:

Die Ansicht, daß das Morphin den Stoffwechsel im Tierkörper so beeinflußt, daß die zerstörenden Kräfte der Gewebe sich nicht mehr zu äußern vermögen, und so die Wirkungsverstärkung der Lokalanaesthetica je nach der Zerstörbarkeit des Präparates im Körper abhängig ist, konnte noch erhärtet werden, wenn bei einer Kombination von Morphin mit einem fast unzerstörbaren Anaestheticum eine Verstärkung der Wirkung nicht eintrat. Deshalb wurden noch einige Versuche mit Percain unternommen, das Kochmann[13]) auf seine Zerstörbarkeit am isolierten Froschherzen geprüft hat. Er stellte fest, daß die schädigende Wirkung des Percains im Gegensatz zu Kokain und Novocain am Herzen lange anhält und spontan nur schlecht reversibel ist. Unsere Erwartungen wurden nicht getäuscht, tatsächlich trat bei einer Kombination Morphin-Percain keine Verlängerung der Anaesthesiedauer ein, wie folgende Tabelle zeigt:

Percain-Morphin-Kombination.

Percain	Morphin 10 mg/kg	Morphin 7,5 mg/kg	Morphin 5 mg/kg
0,005 *) %	100 % 43'	100 % 33'	100 % 30'
0,0025 %	90 %	100 % 3'	80 %

*) Die Anaesthesiedauer einer 0,005 % igen Percainlösung beträgt 40', einer 0,0025 % igen Percainlösung 2'.

[12]) Hildebrandt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 92, S. 68, 1922.

[13]) Kochmann, Arch. f. Path. u. Pharm., Bd. 151, S. 100.

Zusammenfassung.

1. Morphin als salzsaures Salz subkutan Kaninchen injiziert, bewirkt eine Verlängerung der örtlichen Betäubung der Kaninchenhornhaut durch Kokain, Novocain und Stovain, während durch Percain kaum eine Verlängerung eintritt.
2. Das Ausmaß dieser die Lokalanaesthetica begünstigenden Wirkung des Morphins ist bei den genannten Lokalanaestheticis verschieden.
3. Es handelt sich dabei nicht um eine periphere Wirkung des Morphins auf die Hornhaut. Mit größerer Wahrscheinlichkeit liegen durch Morphin erzeugte Stoffwechseländerungen des Organismus vor, deren Art in der vorliegenden Arbeit erörtert worden sind.

Inzwischen ist eine Arbeit von Arima[14]) erschienen, der gleichfalls Morphin mit Lokalanaestheticis kombiniert hat. Auch er stellte fest, daß die lokalanaesthesierende Wirkung von Kokain, Novokain, Tutokain und Pantokain, also alles verhältnismäßig leicht zerstörbare Lokalanaesthetica, verstärkt und verlängert wird.

[14]) Arima, Folia Pharmacologica Japonica, Bd. 19, Heft III (1925).

Lebenslauf

Am 15. Februar 1911 wurde ich, Joachim Rödel, als Sohn des Lehrers Oskar Rödel und seiner Ehefrau Berta, geb. Köhler, in Windehausen Krs. Sangerhausen geboren. In Erfurt, meinem jetzigen Heimatort, besuchte ich 4 Jahre die Mittelschule, von 1921 bis 1924 das humanistische Gymnasium und von 1924 ab das Real-Gymnasium, wo ich am 27. Februar 1930 das Reifezeugnis erhielt. Im Sommersemester 1930 begann ich das Studium der Zahnheilkunde an der Universität Halle, legte dort nach drei Semestern die zahnärztliche Vorprüfung ab, studierte das erste klinische Semester in München und bestand nach drei weiteren Semestern in Halle das zahnärztliche Staatsexamen. Am 15. November 1933 erhielt ich die Approbation als Zahnarzt. Seit dieser Zeit bin ich im Zahnärztlichen Institut der Universität Halle als Assistent tätig.

Herrn Professor Dr. Kochmann möchte ich an dieser Stelle für die Ueberlassung des Themas und die dauernde Unterstützung bei der Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.